FACULTE DE MEDECINE D'ALGER
MODULE DE CARDIOLOGIE

DOCUMENT OFFICIEL DE REFERENCE

DU MODULE DE CARDIOLOGIE

Distribué et mis sur site web des étudiants

en médecine « la faculté » en juin 2016

Attesté par le Pr D. NIBOUCHE

responsable du module de cardiologie 2015-2016

Ce document pédagogique est destiné aux étudiants de graduation de cardiologie

LES ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES

Auteur : Mourad ABDELBAKI.

Fonction : Maitre de conférence B à la faculté de médecine d'Alger.

Année de réalisation du document : 2016

Objectifs pédagogiques :

De ce cours l'étudiant doit retenir ce qui suit :

1er objectif : connaitre les différentes molécules anti-agrégantes et leur mode d'action ….

2ème objectif : connaitre leurs indications, contre-indications posologie et leurs effets secondaires

I-INTRODUCTION :

-Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments qui agissent en inhibant les fonctions plaquettaires, ils inhibent par conséquent la formation de thrombus. Les antiagrégants plaquettaires agissent dans la circulation artérielle

- Ces médicaments sont efficaces dans la prévention, essentiellement secondaire, parfois primaire des affections thrombotiques artérielles, cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire d'origine athéromateuse

-la maladie athéromateuse représente la première cause de décès au monde

- La maladie athéromateuse est une pathologie très fréquente affectant l'ensemble du réseau artériel, dont la morbidité et la mortalité sont élevées. Les antiagrégants plaquettaires sont les médicaments de choix pour prévenir efficacement les événements vasculaires chez les patients ayant une pathologie vasculaire démontrée ou de multiples facteurs de risque. Ils inhibent les fonctions plaquettaires et en particulier l'activation et l'agrégation plaquettaire. (4)(8)(12)(14)

II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Les plaquettes sont des fragments cellulaires anucléés déclenchant les mécanismes hémostatiques

Les mécanismes d'activation plaquettaire sont:

1- l'adhésion des plaquettes au sous- endothélium:

-après mise à nu du collagène sous endothéliale

-les cellules endothéliales sécrètent le facteur de von willebrend qui se lie au collagène

-les plaquettes se fixent au collagène directement grâce au récepteur plaquettaire GP Ia et indirectement grâce au récepteur Gp Ib qui fixe le FVW

2- activation et sécrétion : la fixation des plaquettes au sous endothélium provoque leur modification morphologique avec sécrétion de plusieurs substances dont les plus importantes

a- la thromboxane A2 qui est fabriqué à partir des phospholipides membranaires (acide arachidonique) grâce à la cyclooxygénase 1 qui se retrouve à la surface des plaquettes

La thromboxane A2 a deux effets principaux :

-la vasoconstriction

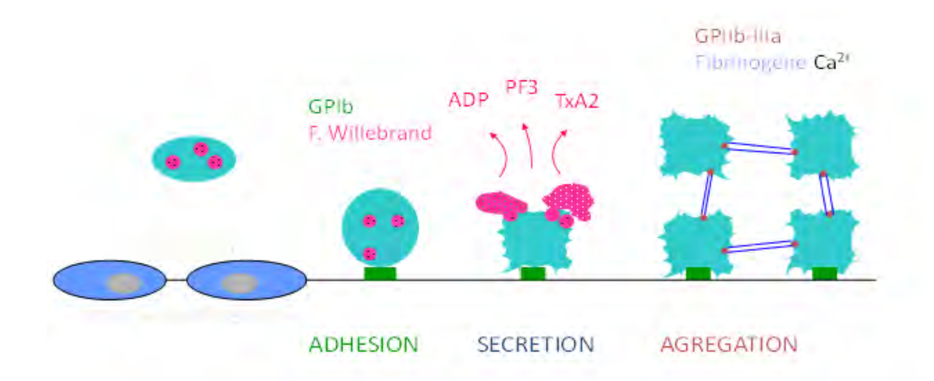
-proagrégant

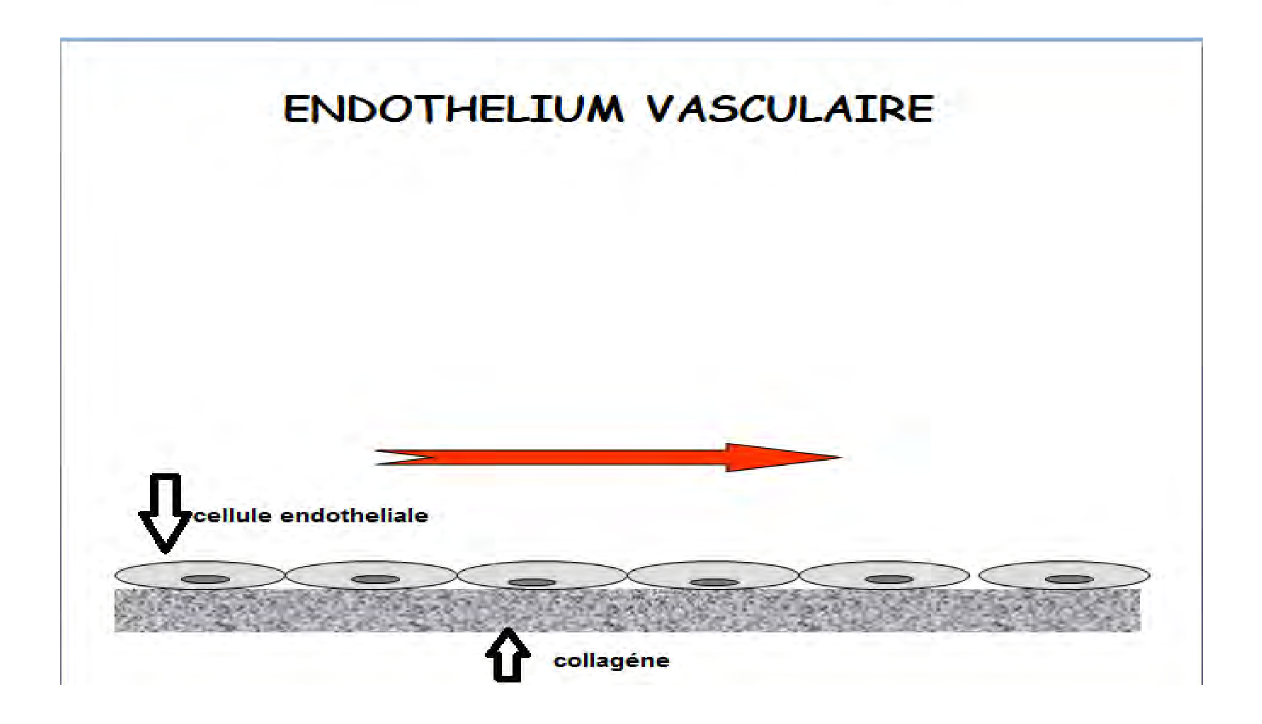
b- L'ADP : qui se fixe sur les récepteurs P2Y12 des plaquettes conduisant au recrutement et à l'activation d'autres plaquettes

3-l'agrégation : les plaquettes activés vont se lier entre eux grâce aux ponts réalisés entre leur récepteurs GBIIbIIIa par le fibrinogène et formant alors un caillot. (6)(8)(9)(17)

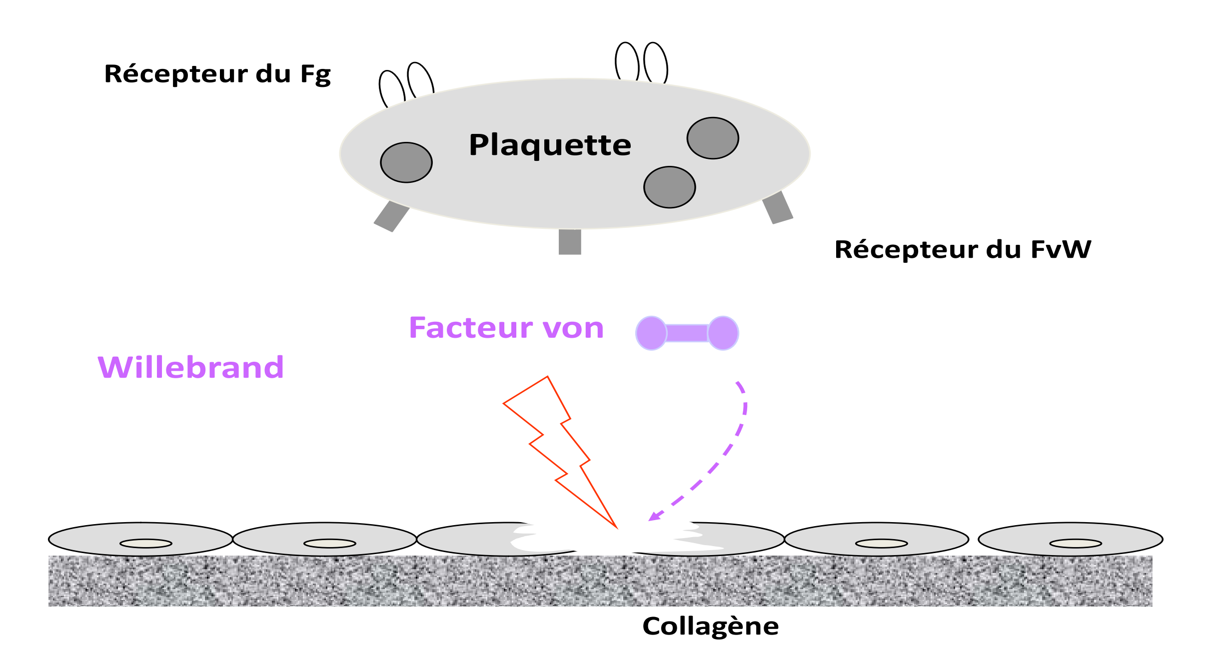


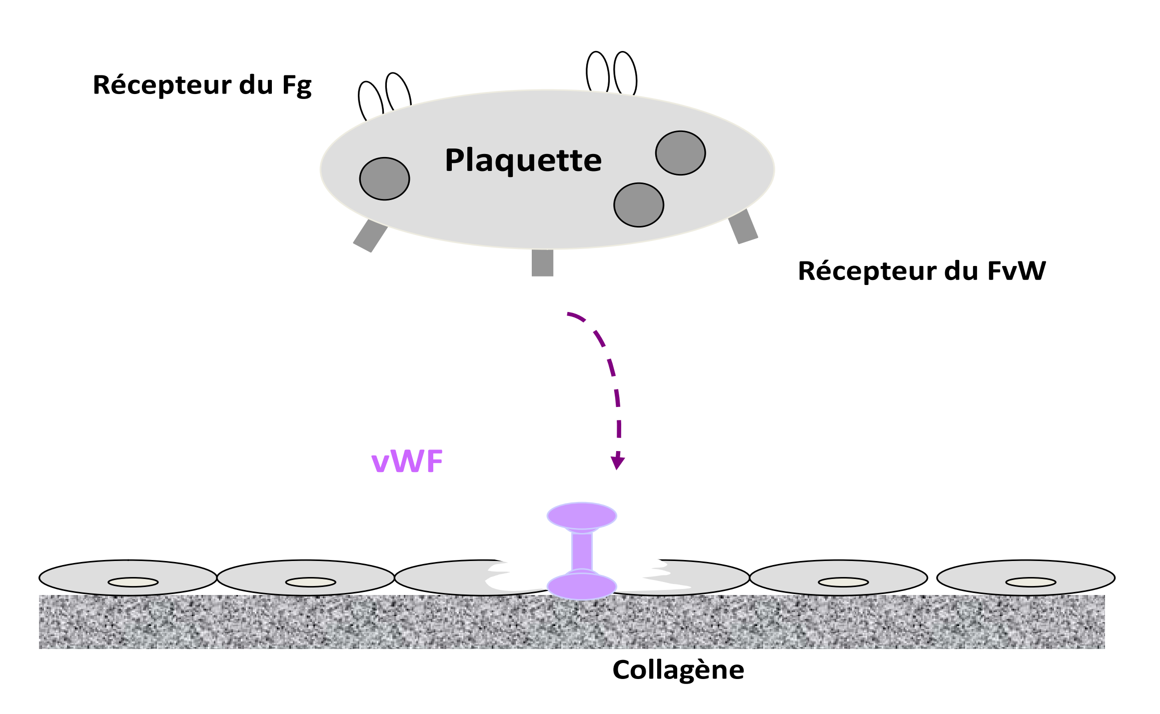
Adapted from John F Lesoine 'Electron Microscopy of Buman Bood Cell'





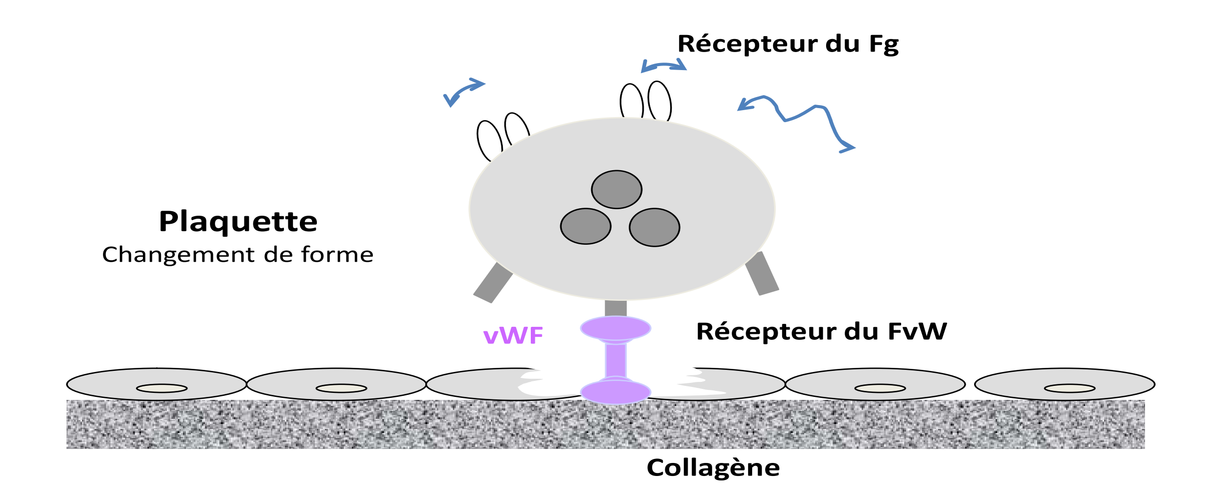
Adapted from: Ferguson JJ. The Physiology of Normal Platelet Function. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA (Eds). Antiplatelet Therapy in Clinical Practice. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.



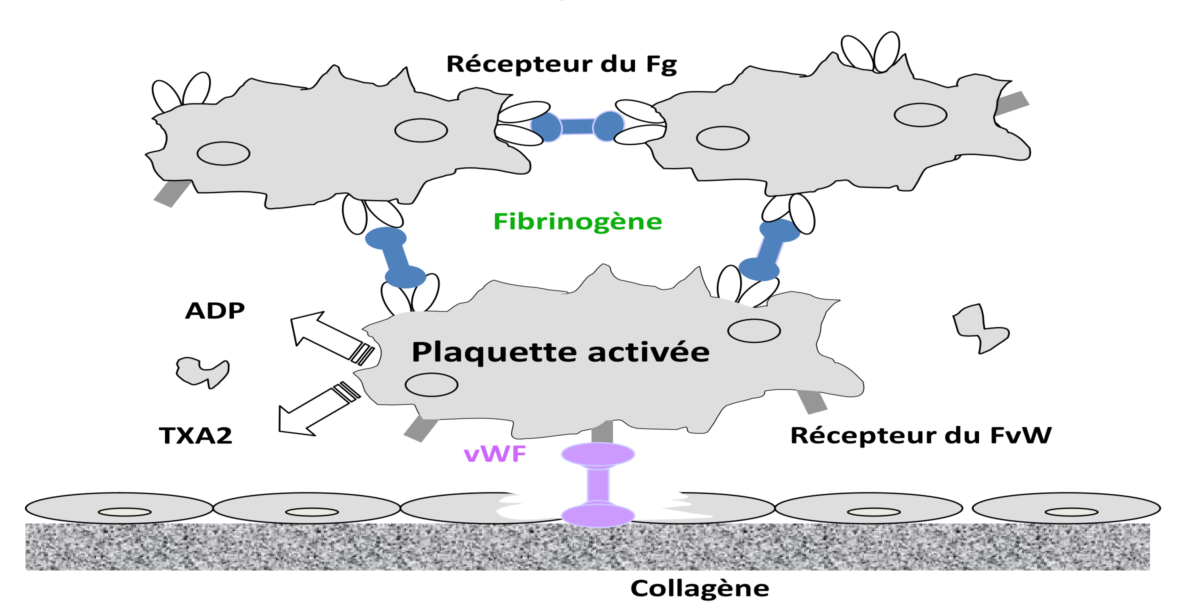


Adapted from: Ferguson JJ. The Physiology of Normal Platelet Function. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA (Eds). Antiplatelet Therapy in Clinical Practice. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.

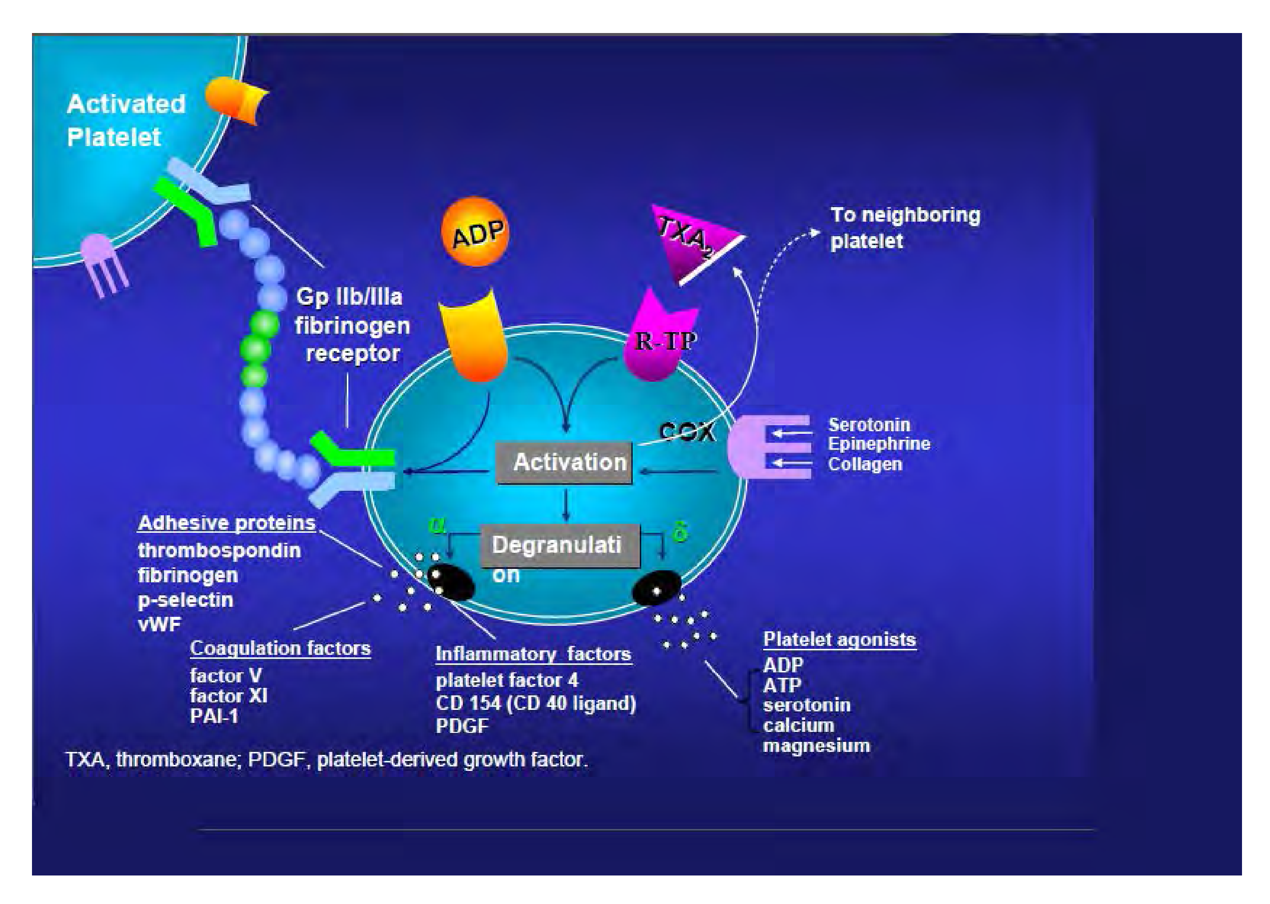
ADHESION PLAQUETTAIRE

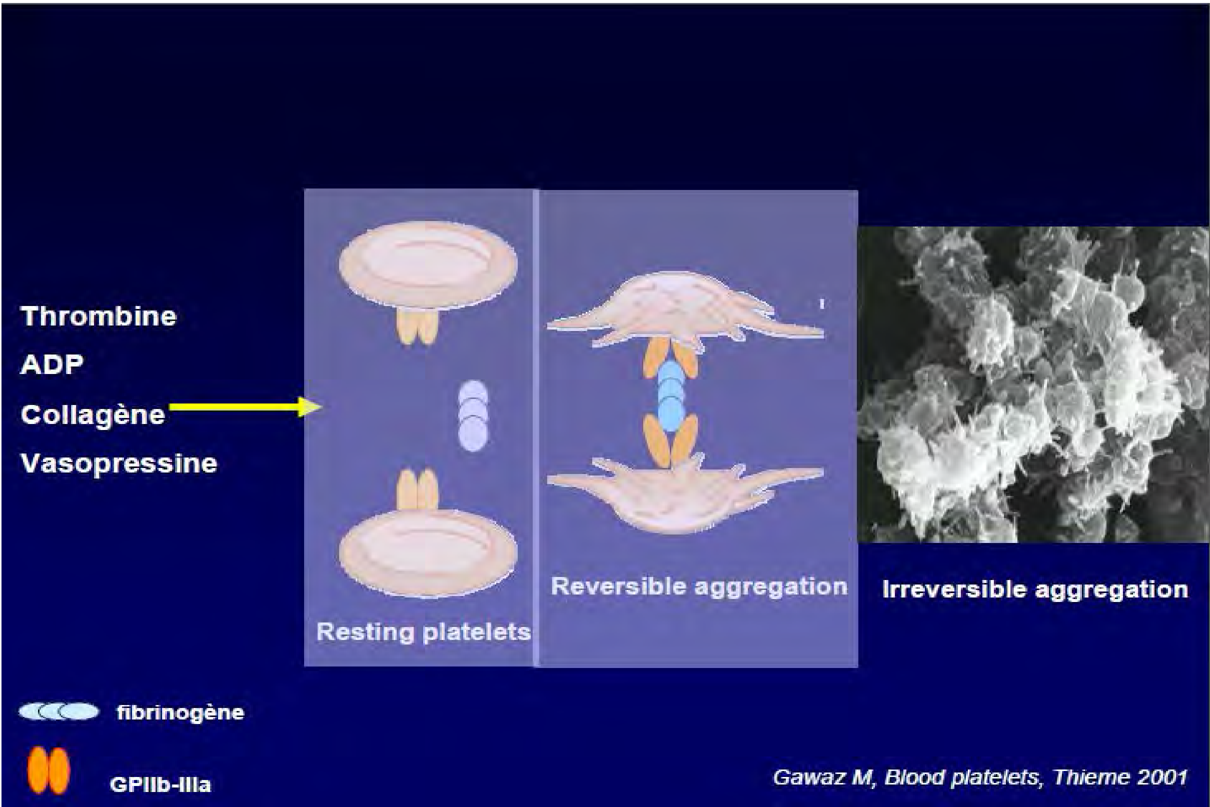


AGREGATION PLAQUETTAIRE

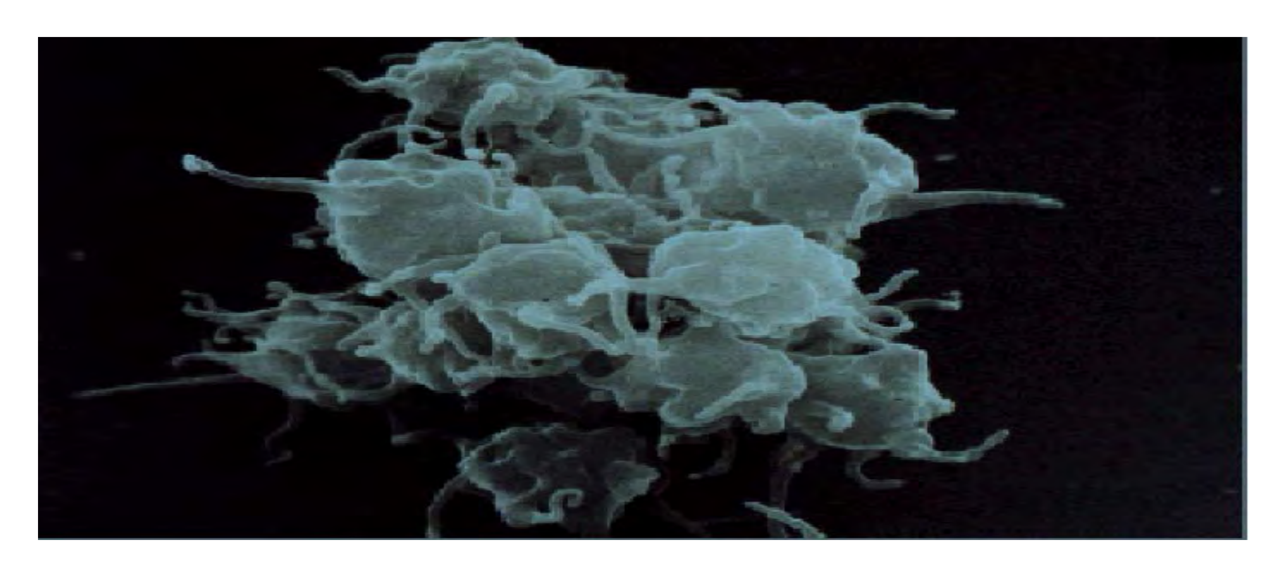


Adapted from: Ferguson JJ. The Physiology of Normal Platelet Function. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA (Eds). Antiplatelet Therapy in Clinical Practice. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.





ACTIVATION PLAQUETAIRE



AGREGATION PLAQUETAIRE

III- ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES AA

A- ACIDE ACETYL SALICYLIQUE (aspirine):

1-Mécanisme d'action: l'aspirine inhibe la COX1 des plaquettes responsable de la production de thromboxane A2 puissant stimulateur de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction

-l'inhibition de COX1 étant irréversible, la production de TXA2 est nettement diminuée pendant toute la durée de vie des plaquettes

- de faibles doses d'aspirine (75-100 mg/j) acétylent l'acide aminé (sérine529) à proximité de centre actif de COX1 de manière irréversible

2-présentation et posologie:

-aspirine parentérale

-aspirine per os

La posologie :

-dose de charge dans les SCA va de 80-500mg à mâcher ou en IV

-dose de maintien 75-100mg /j

3-pharmacocinétique : absorption rapide et complète par voie orale avec un pic plasmatique entre 25 et 60 minutes

-durée d'action : toute la durée de vie des plaquettes (10-12 jours)

4-Effets secondaires :

-gastro-intestinaux : ulcère gastroduodénal, hémorragie digestive, anémie ferriprive par saignement occulte ces effets sont liés à l'inhibition de synthèse des prostaglandines qui participent à la synthèse de mucus gastrique qui est protecteur contre l'acidité gastrique

-allergie (syndrome de Widal)

céphalées, vertiges ,bourdonnement d'oreille

-syndrome de Reye chez l'enfant

(3)1(0)(11)(13)(18)

5- Les contres indications de l'aspirine

Absolues :

- Allergie aux salicylés ou aux AINS. Survenue d'une crise d'asthme ou d'un collapsus après l'utilisation de l'aspirine.
- Ulcère gastro-duodénal actif.I
- Troisième trimestre de grossesse. L'utilisation de l'aspirine entraîne un risque de toxicité fœtale et/ou néonatale grave.
- Infarctus cérébral hémorragique.
- Risque accru d'hémorragie, diathèse hémorragique.

Relatives :

- Traitement par les anticoagulants oraux et héparine et les autres AINS.
- Premier et deuxième trimestre de grossesse. La consommation de l'aspirine augmente le risque de fausse couche chez 80% des femmes enceintes.
- Femmes allaitantes.
- Insuffisances rénale et hépatique sévères.

B-LES INHIBITEURS DU RECEPTEUR DE L'ADP P2Y12

(LES THIENOPYRIDINES)

- **CLOPIDOGREL:**

1-Mécanisme d'action: Il bloque de manière irréversible la liaison de l'ADP au récepteur P2Y12

2-présentation et posologie :

-uniquement per os

-dose de charge en cas de Syndrome coronaire aigue va de 75-600mg

-dose de maintien est à 75 mg/j

3-pharmacocinetique :

-Il existe une variabilité interindividuelle importante dans sa capacité à inhiber l'agrégation plaquettaire due en partie au polymorphisme génétique

-le clopidogrel est un pro drogue transformé en métabolite actif après deux réactions enzymatiques dépendantes des cytochromes P450 hépatiques (3A4 et2C19)

-le début de l'effet antiagrégant est après 2-6h

-la durée d'action est entre 3-10 jours

- la demi-vie est entre 30-60 minute

4-Effets secondaires :

-Sont surtout digestifs (27 %) à type de douleur abdominale, dyspepsie, diarrhée, nausées…

- Troubles neurologiques (22 %) à type céphalée, vertiges paresthésies…

- Les accidents hémorragiques (9,3%) sont rares (hémorragie digestive, purpura, épistaxis…)

- La toxicité hématologique est également rare à type de thrombopénie, neutropénie, anémie voire aplasie

- Réactions allergiques (rash cutanée prurit…)

5-contres indications : Hémorragie digestive ,Hémorragie intracrânienne ,

IR sévère

❖ **PRASUGREL**

1-1-Mécanisme d'action: Il bloque de manière irréversible la liaison de l'ADP au récepteur P2Y12

2-présentation et posologie :

-uniquement per os

-dose de charge en cas de Syndrome coronaire aigue est de 60 mg

-dose de maintien est de 10 mg /j

3-pharmacocinetique :

-le prasugrel est un pro drogue transformé en métabolite actif par deux voies métaboliques la 1ére nécessite des estérases plasmatiques et la 2éme est médiée par les cytochromes hépatiques

-Toutefois l'apparition de son effet antiagrégant est prédictible, moins variable et plus rapide que celui de clopidogrel

-le début de l'effet antiagrégant est après 30 minutes

-la durée d'action est entre 7-10 jours

- la demi-vie est entre 30-60 minutes

4-effets secondaires:

La fréquence des effets secondaires est similaire avec le clopidogrel sauf les neutropénies sont moins fréquentes avec le prasugrel.

5-contres indications : antécédent d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire, hémorragie évolutive.

- **TICAGRELOR**

1-Mécanisme d'action: Il bloque de manière réversible la liaison de l'ADP au récepteur P2Y12

2-présentation et posologie :

-uniquement per os

-dose de charge en cas de syndrome coronaire aigue est à 180 mg

-dose de maintien est à 90 mg deux fois par jour

3-Pharmacocinetique :

-le Ticagrelor n'est pas une pro drogue mais une molécule directement active

-inhibiteur réversible du récepteur P2Y12 augmente le taux des médicaments métabolisés par CYP 3A (simvastatine)

-début d'action après 30minute

-durée d'action 4-5jours

- demi-vie 61-2h

4-effets secondaires:

-la dyspnée

-des pauses ventriculaires et sinusales nocturnes asymptomatiques

-augmentation de l'acide urique

-les saignements gastro-intestinaux

-légère augmentation de la créatine

5-contre-indication : antécédents d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie évolutive

- **CANGRELOR**

-c'est un analogue de l'adénosine triphosphate ATP qui se lie de manière réversible et avec forte affinité aux récepteurs P2Y12

-inhibition efficace et rapide de l'agrégation plaquettaire après l'administration d'un bolus en IV

-administré uniquement en IV 30 µg/kg bolus et 4 µg/kg/min infusion

-restauration de la fonction plaquettaire 1-2h après son interruption

-début d'action après 02minute

-durée d'action 1-2h

-demie vie 5-10minute

(3)(11)(13)(18)

❖ **TICLOPIDINE**

_la ticlopidine a été la 1ére thiénopyridine évaluée dans les Syndrome coronaire aigue mais a été remplacée par le clopidogrel en raison de ses effets secondaires notamment l'agranulocytose

C- DIPIRYDAMOLE

- inhibe la recapture de l'adénosine par les plaquettes entrainant une stimulation de l'adenyl cyclase d'où l'augmentation de AMPC qui empêche la métabolisation de calcium libre, inhibant ainsi une étape capitale de l'activation plaquettaire

-compte tenue du son bénéfice clinique modeste ses indications sont pas imposées à large échelle-

D- LES INHIBITEURS DE LA GP IIbIIIa

➢ **Mécanisme d'action :**

Ils inhibent la voie finale de l'agrégation par l'inhibition du récepteur GP IIbIIIa empêchant ainsi l'agrégation et le recrutement des plaquettes

➢ **Pharmacologie :**

1- L'Abciximab, fragment Fab chimérique murin-humain d'un anticorps monoclonal murin qui se fixe sur GPIIIa . Il bloque de façon non compétitive le récepteur de la GPIIb/IIIa, entraînant une modification de sa conformation

2-L'Eptifibatide, heptapeptide cyclique dérivé d'une protéine du venim de (barbouri Sistrurus miliarus) Il bloque de façon compétitive et réversible la liaison du fibrinogène au récepteur plaquettaire la GPIIb/IIIa.
3-Le Tirofiban est un peptidomimétique de synthèse

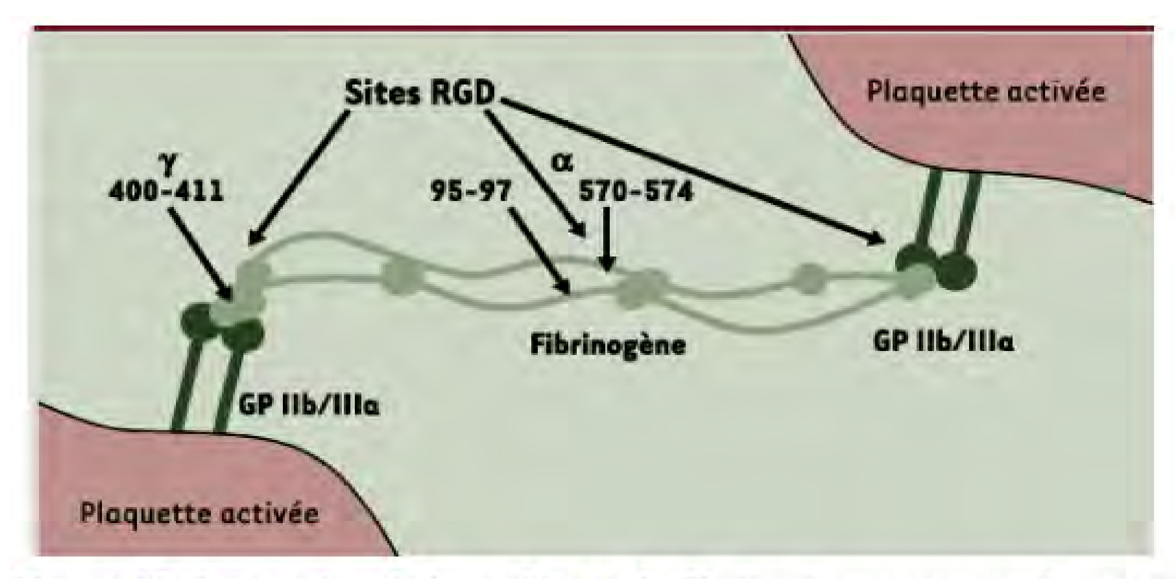


Figure 15: Interaction de la molécule de fibrinogène avec son récepteur plaquettaire activé, la glycoprotéine GP IIb/IIIa [24]

LA PHARMACOCINETIQUE DES ANTI-GPIIb/IIIa :

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide
Voie d'administration	Intraveineuse, présente une cinétique linéaire.		
Demi vie	Fixation plaquettaire ⇨15 jours	2 heures	2,5 heures
Délai de récupération	24 à 48 heures	8 heures	4 heures
Elimination	Rénale	Rénale	Rénale

LES CONTRES INDICATIONS DES ANTI GBIIBIIIA

➢ Hypersensibilité à l'une des substances.
➢ Trombopénie.
➢ Hémorragie récente.
➢ Accident vasculaire cérébral récent.
➢ Traumatisme crânien, vascularite et tumeur intracrânienne.
➢ Trouble de l'hémostase.
➢ Hypertension artérielle sévère.
➢ Grossesse et allaitement.

- **Les indications de l'anti GBIIb IIIa :**

Les anti GBIIbIIIa sont essentiellement recommandés dans les syndromes coronaires aigues qui bénéficient d'une coronarographie avec un geste de ré-canalisation artérielle compliqué (no reflow,complications thrombotiques)

- **EEFETS SECONDAIRES DES ANTI GBIIbIIIa :**

-Accidents hémorragiques le plus souvent mineurs (hématurie, hématémèses, hémorragie au point de ponction artérielle (angioplastie percutanée). Rarement un accident hémorragique grave (hémorragie cérébrale, rétro-péritonéale…)

Les accidents hémorragiques qu'ils soient mineurs ou majeurs, imposent l'arrêt immédiat du traitement

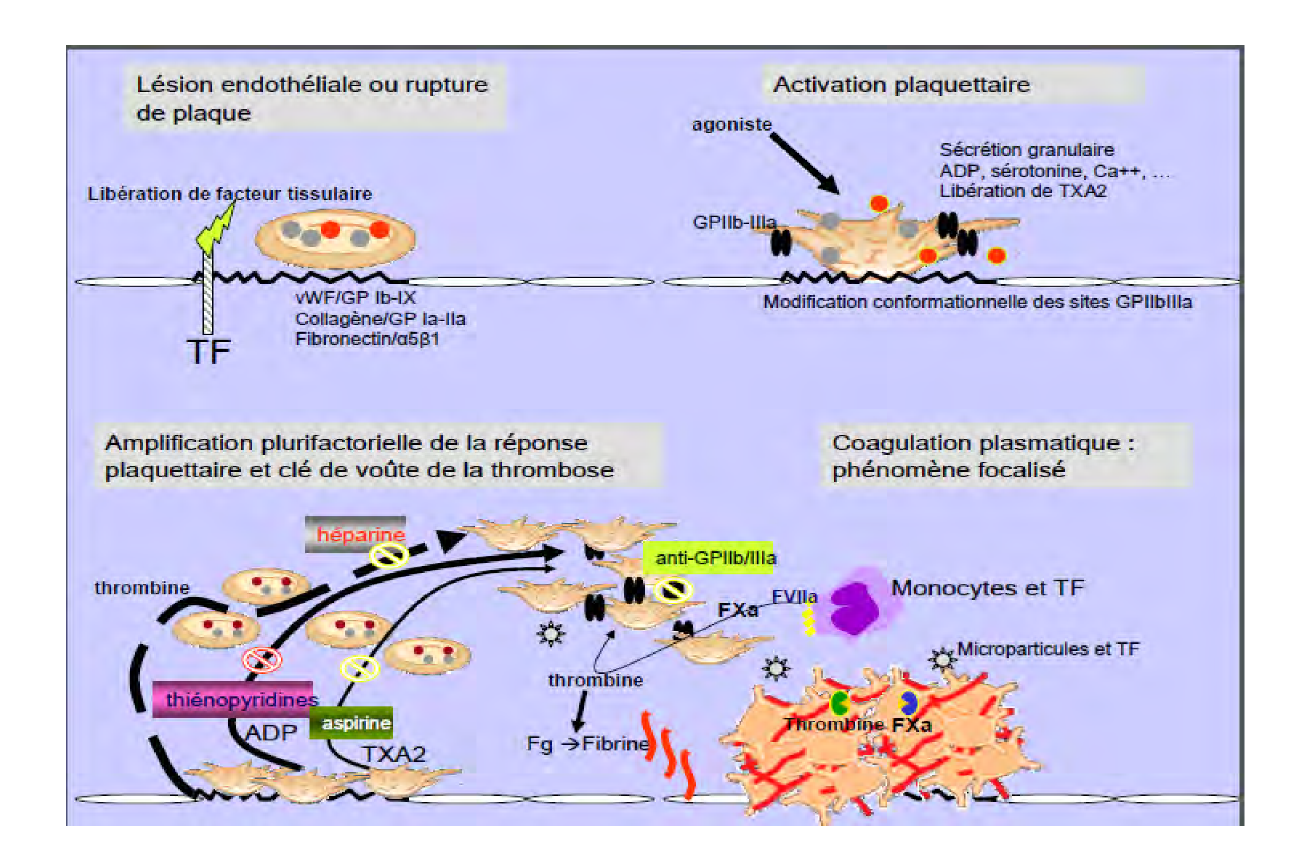
-Thrombopénie, parfois sévère (< 50000/mm³) nécessitant l'arrêt immédiat du traitement

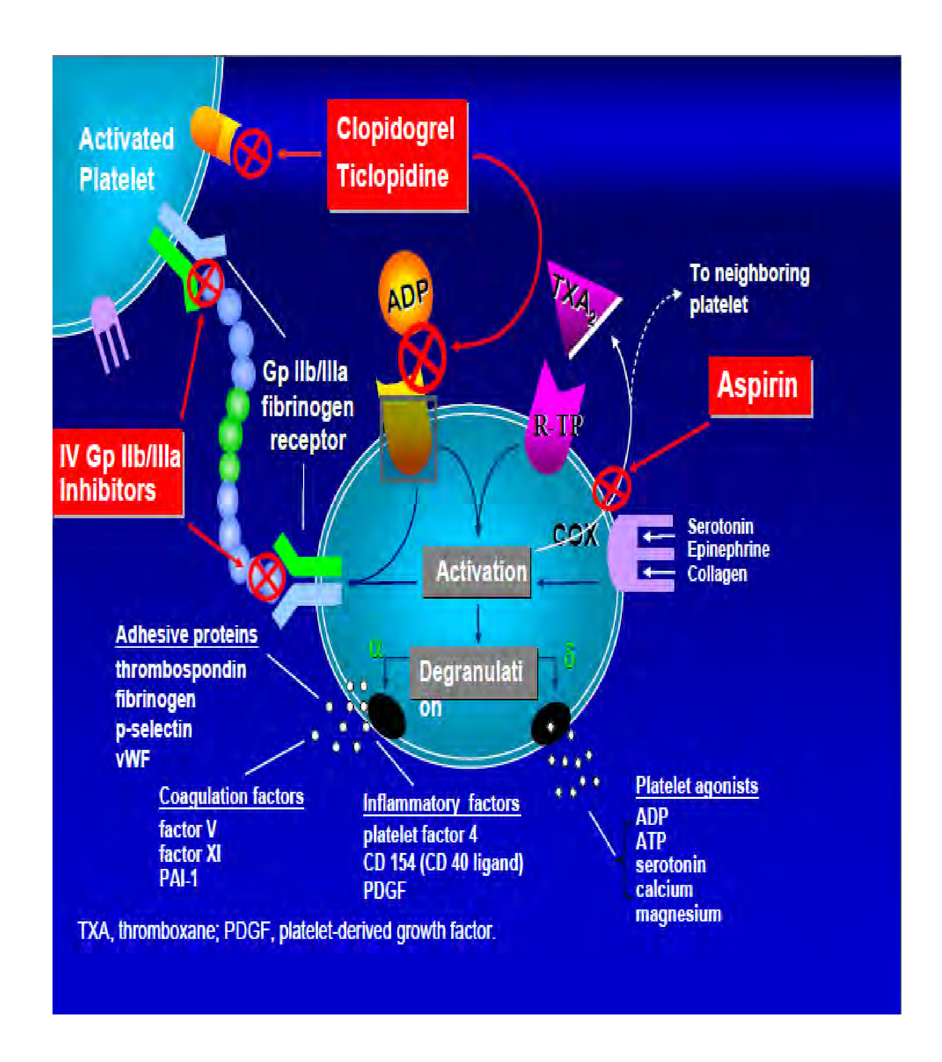
- Réaction allergiques (1%) (Rash cutanée, urticaire, fièvre…)

(19)(20)(22)(23)(24)

Table 10 Dosing of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with normal and impaired renal function

Drug	Recommendations			
	Normal renal function or stage 1–2 CKD (eGFR ≥60 mL/min/1.73m²)	Stage 3 CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73m²)	Stage 4 CKD (eGFR 15–29 mL/min/1.73m²)	Stage 5 CKD (eGFR <15 mL/min/1.73m²)
Eptifibatide	Bolus 180 µg/kg i.v., infusion 2 µg/kg/min	No adjustment of bolus, reduce infusion rate to 1 µg/kg/min if eGFR <50 mL/min/1.73m²	Not recommended	Not recommended
Tirofiban	Bolus 25 µg/kg or 10 µg/kg i.v, infusion 0.15 µg/kg/min	No dose adjustment	No adjustment of bolus, reduce infusion to 0.05 µg/kg/min	Not recommended
Abciximab	Bolus 0.25 mg/kg i.v., infusion 0.125 µg/kg/min (max.10 µg/min)	No specific recommendations for the use of abciximab, or for dose adjustment in the case of renal failure. Careful evaluation of haemorrhagic risk is needed.		





IV- LES INDICATIONS GENERALES DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

- Les antiagrégants plaquettaires sont essentiellement prescrits en prévention secondaire des complications de la maladie athéromateuse. C'est-à-dire après un premier accident ischémique vasculaire : syndrome coronarien aigu, accident vasculaire ischémique transitoire ou permanent, artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Ils sont parfois prescrits en prévention primaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire
- Ils peuvent être prescrits pour prévenir la formation de thrombus intracardiaque chez des patients présentant une Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire. Cependant, ils sont moins efficaces que les anticoagulants (AVK) dans cette indication.

REFERENCES :

1-Therapy in Clinical Practice. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.

2-NEJM 1995;332:1553

3-ESC NSTEMI 2015

4-Topol et al, Lancet 1999;353:227-31.; Quinn et al, ATVB 2003;23:945-52.

5-Angiolillo DJ et al, J Am Coll Cardiol 2007;49:1505–16

6-Brass S. Nature 2001;413:26

7-ATVB 2009;29:449-457

8-Bennett JS et al, J Thromb Haemost, 2009;7:200

9-Cifuni SM et al, Blood 2008;112:1696-1703

10-Derry S loke YK Risk of gastrointestinale hemorrhage

With long term use of aspirine BMJ 2000;321:1183-7.

11-Patrono C Bachmann F,Bode C et al ,European society of

Agents .the task force of the use of antiplatelets agents

12-Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis

Of randomized trials of antiplatelets therapy for prevention of death

Myocardiale infarction, and stroke BMJ 2002;324:71-86

13- Krötz F, Sohn H-Y, Klauss V. Antiplatelet drugs in cardiological

Practice:Established strategies and new developments vasc

Health Risk Manag 2008;4(3):637-45

14- Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events.

2008;337:a1806

15- Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet Drugs. American

16-College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice

17-Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders. Review and Update. Clin Chem 2000; 46: (8B): 1260–1269

18-Sanders M, Kostis JB. Molecular mechanisms of platelet activation and inhibition. Molecular cardiology in clinical practice 2007; 2: 143–167.

19-NE Barrett, Holbrook L, Jonesi S et al. Future innovations in anti-platelet therapies. Br J Pharmacol 2008; 154: 198–939.

20-Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. J Am Med Assoc 1999; 281 (15): 1407–1414.

21- Ahmadie H, Retzinger GS. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. A publication of the Department of Pathology and Laboratory Medicine at the University of Cincinnati 2001; 7 (4).

22-Hashemzadeh M, Furukawa M, Goldsberry S, Movahed MR. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: a review. Exp Clin Cardiol 2008; 13 (4): 192–197.

23-Anderson JR, Riding D. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with renal insufficiency undergoing percutaneous intervention. Cardiol Rev 2008; 16 (4): 213–8.

24-Walsh G. Biopharmaceuticals: Biochemistry and biotechnology. Chapter 3, Antibodies, Vaccines and Adjuvants 2nd edition: John Wiley & Sons, 2003: 414–423.

25- Sharma S, Bhambi B, Nyitray W et al. Delayed profound thrombocytopenia presenting 7 days after use of abciximab. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2002; 7 (1): 21–24.